

PCT/DE 96 / 02486  
**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

09/091665



**PRIORITY DOCUMENT**



**Bescheinigung**

Die SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren und Kit zur Kontrazeption"

am 23. Dezember 1995 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig das Symbol A 61 K 31/57 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 16. Januar 1997

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Aktenzeichen: 195 49 264.1

Agurks

## Verfahren und Kit zur Kontrazeption

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe:

- (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage, in Kombination mit,
- (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe.

Seit den 60er Jahren sind hormonale Kontrazeptiva einerseits als sogenannte Kombinationspräparate und Stufenpräparate und andererseits als Sequenzpräparate bekannt. Alle diese Präparate hemmen die Ovulation und bewirken regelmäßige menstruelle Blutungen (Abbruchblutungen).

Die meisten hormonalen Kontrazeptiva enthalten ein Estrogen und ein Gestagen (Tabelle 1).

Die verschiedenen Typen hormonaler Kontrazeptiva.

| Bezeichnung  | Zusammensetzung  |
|--|--|
| Kombinationspräparat (Einquasenpräparat)<br>abgestuftes Kombinationspräparat | Estrogen und Gestagen                                    |
| Sequenzpräparat  | Estrogen ( 1.Phase) und<br>Estrogen/Gestagen ( 2. Phase) |
| Minipille  | Gestagen   |
| Postkoitalpille  | Estrogen und Gestagen                                    |

Kombinationspräparate sind gekennzeichnet durch gleichbleibende Dosierung der beiden hormonellen Komponenten (Estrogen/Gestagen). Durch die gleichzeitige Gabe der Gestagen- und der Estrogenkomponente vom ersten Applikationstag an, weisen Kombinationspräparate eine hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit auf. Bei allen Formen der Kombinationspräparate wird der ovulatorische LH-Gipfel zuverlässig supprimiert, so daß sowohl die Ovulation als auch die Corpus-luteum-Bildung unterdrückt werden [Elstein, M. et a.: Studies on low dose oral contraceptives: cervicalmucus and plasma hormone changes in relation to circulating d-norgestrel and 17-ethinyl estradiol concentrations. Fertil.Sterl 27:892 (1976)]. Die frühe sekretorische Transformation des wenig entwickelten Endometriums kann insbesondere während der ersten Einnahmezyklen das Auftreten von Spottings (Zwischenblutungen) zur Folge haben.

Um die Gestagendosis gering zu halten wurden sogenannte abgestufte Kombinationspräparate entwickelt. Hierbei unterscheidet man zwischen den Zwei- und Dreistufenpräparaten. Die Zweistufenpräparate zeichnen sich dadurch aus, daß die Gestagengabe in zwei Phasen untergliedert wird. In der ersten Phase (11 Tage) wird eine geringere Gestagendosis als in der zweiten Phase, bei gleichbleibender Estrogendosis, verabreicht. Bei den Dreistufenpräparaten wurde das Prinzip der abgestuften Kombinationspräparate weiter verfeinert, es handelt sich um eine Modifikation des Zweistufenpräparates. Hier wird die Gestagendosis in drei Phasen unterteilt: die erste Phase enthält eine geringe Gestagendosis, die während der folgenden zwei Phasen erhöht wird, während die Estrogendosis entweder konstant über alle drei Phasen ist oder während der zweiten Phase erhöht wird.

Sequenzpräparate zeichnen sich dadurch aus, daß sie in den ersten 7 bis maximal 11 Tagen der Anwendung eine reine Estrogenkomponente und erst in den darauf folgenden 10 bis maximal 14 Tagen ein Gestagenkomponente enthalten. Der Einfluß dieser Präparate auf das Endometrium kommt den physiologischen zyklusabhängigen Hormonaleneinfluß sehr nahe.

Die kontrazeptive Zuverlässigkeit der typischen Sequenzpräparate beruht in der ersten Phase nur auf der gonadotropinhemmenden Wirkung des Estrogens, während das in der zweiten Phase zusätzlich eingenommene Gestagen vorwiegend zur sekretorischen Umwandlung des Endometriums und zur regelmäßigen Auslösung einer Entzugsblutung dient.

Die meisten oralen Kontrazeptiva werden über einen Zeitraum von 21 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Placebos oder Pillen-freien Tagen, verabreicht, so daß ein normaler Zyklus imitiert wird.

Des weiteren sind reine Gestagenpräparate bekannt.

In frühen Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß schon sehr geringe Dosen des Gestagens Chlormadinonacetat einen Kontrazeptionsschutz gewährten, obwohl es durch die geringe Gestagendosis nicht immer zu einer Ovulationshemmung kommt [Martinez-Manautou, J., J. Giner-Velasquez, V. Gallegos-Cortès, J. Casasola, R. Aznar, H. Rudel: Fertility control with microdose of progestogen. In C. Gual: Proc. VIth Pan-Amer. Conf. Endocr. Mexico City 1965. Exerpta med. (amst.) Int. Congr. Ser. No.112, p 157-165; Rudel, H. W., J. Martinez-Manautou, M Maqueo-Topete: The role of progestetogens in the hormonal control of fertility. Fert. and Sterl. 16 (1965) 158-169].

Die Verwendung reiner Gestagenpräparate zur Kontrazeption wurde wieder interessant, nachdem sich herausstellte, daß die estrogene Komponente für einige unerwünschte

Begleiterscheinungen (Kopfschmerzen; Übelkeit, Gewichtszunahme etc.) und vor allem für gefährliche Komplikationen wie thromboembolische Erkrankungen verantwortlich gemacht werden könnte [Daniel, D. G., Campell, A. C. Turnbull: Perperalthromboembolism and suppression of lactation. Lancet 1967/II, 287-289].

Aufgrund der geringen Dosierung erhielten die reinen Gestagenpräparate die Bezeichnung Minipille. Bei den bisher eingeführten Minipillen handelt es sich ausnahmslos um Abkömmlinge des 19-Nortestosterons: Norethisteron, Lynestrenol, Levonorgestrel.

Die Minipillen werden im Gegensatz zu den Estrogen-/Gestagenpräparaten durchgängig, ohne Rücksicht auf den Zeitpunkt der Blutung verabreicht, weil man vermutete, daß die Unzuverlässigkeit der bisher bekannten reinen Gestagenpräparate zu verhindern sei, wenn die Applikationsdauer verlängert würde.

Die bisher beschriebenen reinen Gestagenpräparate weisen eine nicht sehr hohe kontrazeptive Zuverlässigkeit auf, was darauf zurückzuführen ist, daß die Ovulation nicht immer regelmäßig inhibiert wird [Vessey et al.: Progestogen-only oral contraception. Findings in large prospective study with special reference to effectiveness, Brit.J. Family Planning, 292: 526-30 (1986)]. Im allgemeinen kann man damit rechnen, daß der Anteil der anovulatorischen Zyklen unter dem Einfluß dieser niedrig dosierten Gestagene nur zwischen 15% und 40% liegt [Chi, I.: The safety and efficacy of progestin-only oral contraceptives. An epidemiologic perspective. Contraception 47 (1993) 1-21].

Die Patenmeldung EP A 0 491 443 offenbart ein reines Gestagenpräparat, bei welchem die Gestagene Desogestrel und 3-Ketodesogestrel in einer Tagesdosis von 70 bis 80 µg verabreicht werden. Diese Dosierungen führen bei Fast allen Frauen bereits zur Hemmung der Ovulation.

Werden Gestagene allein in ovulationshemmender Dosis verabreicht besteht jedoch die Gefahr einer Amenorrhö und bei längerer Verabreichung können weitere Symptome einer Hypoestrogenität auftreten.

Es besteht daher das Bedürfnis die Vorteile eines reinen Gestagenpräparates kombiniert mit einer sicheren Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen bereitzustellen.

Es wurde nun gefunden, daß überraschenderweise die Verabreichung eines Gestagens in ovulationshemmender Menge über mindestens 28 Tage in Kombination mit der Verabreichung eines natürlichen Estrogens, am Ende des Zyklus über 10 bis 5 Tage, zu

einer optimalen Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen führt.

Diese Aufgabe wird das eingangs beschriebene Verfahren zur Kontrazeption gelöst.

In einer bevorzugten Ausführung des erfinderischen Verfahrens sind die Säuger Menschen.

In einer bevorzugten Ausführung erfolgt die Applikation des Gestagens oral und die Applikation des natürlichen Estrogens transdermal. In einer weiteren bevorzugten Ausführung erfolgt die Applikation des Gestagens transdermal und das natürliche Estrogen wird oral verabreicht.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein kontrazeptives Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosierungseinheiten mit

(a) einer ersten Phase, bestehend aus mindestens 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis und

(b) einer zweiten Phase, bestehend aus mindestens 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.

Vorzugsweise wird in allen Ausführungsformen der Erfindung das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen:

Gestoden,

Progesteron,

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenol (Dihydrospirorenon),

Norethisteron,

Norethisteronacetat,

Norgestimat,

Desogestrel,

3-Ketodesogestrel

Dienogest

oder einem Gemisch hieraus ausgewählt.

In einer besonderen Ausführungsform ist das Gestagen in einer täglichen Dosierung von:  
0,05-0,2 mg Levonorgestrel,  
0,05-0,15 mg Gestoden  
oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform ist das Gestagen Levonorgestrel in einer täglichen Dosierung von 0,1 mg oder Gestoden in einer täglichen Dosierung von 0,075 mg enthalten.

Das erfinderische Verfahren kombiniert die Vorteile einer reinen Gestagengabe mit einer sicheren Zykluskontrolle und regelmäßigen menstruationsähnlichen Blutungen.

Das Gestagen gewährleistet die kontrazeptionelle Wirkung, während durch das natürliche Estrogen das Endometrium aufgebaut wird und es am Ende der Kombinationsphase jeweils zu menstruationsähnlichen Blutungen kommt.

Dieses Regime weist gegenüber den bisher bekannten Verfahren zur oralen Kontrazeption folgende Vorteile auf:

- Die Ovulation wird durch eine niedrige aber ausreichend hohe tägliche Gestagendosis effektiv gehemmt.
- Durch die sequentielle Gabe des natürlichen Estrogens wird eine gute Zykluskontrolle gewährleistet.
- Das vorliegende erfinderische Kontrazeptivum ist durch die Verwendung eines natürlichen Estrogens auch für Frauen in der Prämenopause gut verträglich und führt, insbesondere am Knochen, zu positiven Effekten.
- Durch das Verwenden eines natürlichen Estrogens ist eine gute allgemeine und insbesondere Leber-Verträglichkeit gewährleistet
- Es kommt zu deutlich weniger Ethinylestradiol bedingten Nebenwirkungen

Beispiele:

Beispiele für das erfinderische kontrazeptive Verfahren

Beispiel 1.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,1 mg Levonorgestrel pro Tag |  |

Beispiel 2.

|   |  |
|---|--|
|   | 8 tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,1 mg Levonorgestrel pro Tag |  |

Beispiel 3.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 56tägige Gabe von 0,1 mg Levonorgestrel pro Tag |  |

Beispiel 4.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 84tägige Gabe von 0,1 mg Levonorgestrel pro Tag |  |

Beispiel 5.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,075 mg Gestoden pro Tag |  |

Beispiel 6.

|   |   |
|---|---|
|   | 8tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 28tägige Gabe von 0,075 mg Gestoden pro Tag |   |

Beispiel 7.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 56tägige Gabe von 0,075 mg Gestoden pro Tag |  |

Beispiel 8.

|   |  |
|---|--|
|   | 10tägige Gabe von 2,5 mg Estradiol pro Tag |
| 84tägige Gabe von 0,075 mg Gestoden pro Tag |  |

## Beispiele für die Ausgestaltung des kontrazeptionellen Kit

| MO | DI | MI | DO | FR | SA | SO |
|----|----|----|----|----|----|----|
| •  | •  | •  | •  | •  | •  | •  |
| •  | •  | •  | •  | •  | •  | •  |
| •  | •  | •  | •  | •  | •  | •  |
| 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  | 0  |

- ### Beispiel 2.

Diagram illustrating the first three steps of a sequence, showing overlapping rectangles with labels MO, DI, MI, DO, ER, SA, SO. The sequence progresses by adding new elements (dots) to the existing structure.

| MO | DI | MI | DO | ER | SA | SO |
|----|----|----|----|----|----|----|
|    |    | •  |    |    |    |    |
|    |    | •  | •  |    |    |    |
|    |    | •  | •  | •  |    |    |
|    |    | •  | •  | •  | •  |    |
|    |    | •  | •  | •  | •  | •  |

- = Gestagen-Dosierungseinheit (z.B. Levonorgestrel 0.1 mg oder Gestoden 0,075 mg)
- o = Gestagen- und Estrogen-Dosierungseinheit (z.B. Levonorgestrel 0.1 mg/Estradiol 2,5 mg oder Gestoden 0,075 mg/Estradiol 2,5 mg))

Weitere Ausführungsformen des erfinderischen Kits sind der Beschreibung zu entnehmen.



Die Applikation des erfinderischen Verfahrens kann lokal, topisch, enteral, transdermal oder parenteral erfolgen.

Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage, die in der üblichen Weise mit den in der Galenik gebräuchlichen Zusätzen und Trägersubstanzen hergestellt werden können.

Für die lokale oder topische Anwendung kommen beispielsweise Vaginalzäpfchen, Vaginalgels, Implantate, Vaginalringe oder transdermale Systeme wie Hautpflaster in Frage.

Erfolgt die Applikation des erfinderischen Verfahrens durch ein Implantat, einen Vaginalring oder ein transdermales System, so müssen diese Applikationssysteme derart beschaffen sein, daß durch sie eine der täglichen oralen Dosis wirkequivalente Dosis für die jeweilige Applikationsform täglich freigesetzt wird.

Für eine transdermale Applikation durch ein Hautpflaster eignen sich insbesondere die folgenden Gestagen: Gestoden, Levonorgestrel, Desogestrel, 3-Ketodesogestrel oder ein Gemisch hieraus und als natürliches Estrogen: Estradiol in einer Konzentration von 0,025-0,25 mg Freisetzungsrate pro Tag. Die Freisetzungsrate pro Tag für die transdermal durch ein Hautpflaster applizierten Gestagene entspricht den angegebenen Tagesdosiskonzentrationen.

Die Applikation des Gestagens oder des natürlichen Estrogens gemäß vorliegender Erfindung kann so erfolgen, daß beide Komponenten transdermal appliziert werden oder aber auch, daß beispielsweise das Gestagen transdermal appliziert wird und die Applikation des natürlichen Estrogens oral erfolgt oder umgekehrt das natürliche Estrogen transdermal appliziert wird und das Gestagen oral.

Die Bestimmung wirkequivalenter Dosismengen verschiedener Gestagene und natürlicher Estrogene wird nach bekannten Methoden vorgenommen; nähere Einzelheiten finden sich beispielsweise in den beiden Artikeln "Probleme der Dosisfindung: Sexualhormone"; F. Neumann et al. in "Arzneimittelforschung" (Drug Research) 27, 2a, 296 - 318 (1977) sowie "Aktuelle Entwicklungen in der hormonalen Kontrazeption"; H. Kuhl in "Gynäkologie" 25: 231 - 240 (1992).

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe:
  - (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage, in Kombination mit,
  - (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe.
  
2. Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer 28tägigen sequentiellen Gabe:
  - (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über 28 Tage, in Kombination mit,
  - (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, 28tägigen Gabe.
  
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, in dem das natürliche Estrogen über 10 Tage zum Ende der sequentiellen Gabe verabreicht wird.
  
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in dem das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen:
  - Gestoden,
  - Progesteron,
  - Levonorgestrel,
  - Cyproteronacetat,
  - Chlormadinonacetat,
  - Drospirenol (Dihydrospirorenon),
  - Norethisteron,
  - Norethisteronacetat,
  - Norgestimat,
  - Desogestrel,
  - 3-Ketodesogestrel
  - Dienogest
 oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.
  
5. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin das Gestagen in einer täglichen Dosierung 0,05-0,2 mg Levonorgestrel,

0,05-0,15 mg Gestoden

oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Applikation des Gestagens oral und/oder transdermal erfolgt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Applikation des natürlichen Estrogens oral und/oder transdermal erfolgt.

8. Kontrazeptionelles Kit, enthaltend mindestens 28 tägliche Dosierungseinheiten mit  
(a) einer ersten Phase, bestehend aus mindestens 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis und  
(b) einer zweiten Phase, bestehend aus mindestens 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.

9. Kontrazeptionelles Kit, enthaltend 28 tägliche Dosierungseinheiten mit  
(a) einer ersten Phase, bestehend aus 18 bis 23 ersten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis und  
(b) einer zweiten Phase, bestehend aus 5 bis 10 zweiten täglichen Dosierungseinheiten eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis, in Kombination mit einem natürlichen Estrogen.

10. Kontrazeptionelles Kit nach Anspruch 8 oder 9, in dem das natürliche Estrogen über 10 Tage des letzten Drittels der sequentiellen Gabe verabreicht wird.

11. Kontrazeptionelles Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 10, in dem das Gestagen aus der Gruppe der Verbindungen:

Gestoden,

Progesteron,

Levonorgestrel,

Cyproteronacetat,

Chlormadinonacetat,

Drospirenon (Dihydrospirorenon),

Norethisteron,

Norethisteronacetat,

Norgestimat,  
Desogestrel,  
3-Ketodesogestrel  
Dienogst  
oder einem Gemisch hieraus ausgewählt ist.

12. Kontrazeptionelles Kit nach einem der Ansprüche 8 bis 10,  
worin das Gestagen in einer täglichen Dosierung  
0,05-0,2 mg Levonorgestrel,  
0,05-0,15 mg Gestoden  
oder einer bioequivalenten Dosierung eines anderen Gestagens enthalten ist.

### Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Kontrazeption bei weiblichen Säugern, bestehend aus einer mindestens 28tägigen sequentiellen Gabe:

- (a) eines Gestagens in einer ovulationshemmenden Dosis über mindestens 28 Tage, in Kombination mit,
- (b) einem natürlichen Estrogen über 5 bis 10 Tage zum Ende der sequentiellen, mindestens 28tägigen Gabe; sowie ein kontrazeptionelles Kit.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**